

### WELTORGANISATION FÜR GEISTIGES EIGENTUM

Internationale Buro
INTERNATIONALE ANMELDUNG VERÖFFENTLICHT NACH DEM VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS (PCT)

(51) Internationale Patentklassifikation 5:

(11) Internationale Veröffentlichungsnummer:

WO 90/02743

C07D 409/06, A61K 31/38

**A1** 

(43) Internationales Veröffentlichungsdatum:

22. März 1990 (22.03.90)

(21) Internationales Aktenzeichen:

PCT/AT89/00084

(74) Anwälte: SCHÜTZ, Alfred usw.; Fleischmanngasse 9, A-

(22) Internationales Anmeldedatum:

1040 Wien (AT).

(81) Bestimmungsstaaten: AU, HU, JP, SU, US.

(30) Prioritätsdaten:

A 2266/88

15. September 1988 (15.09.88) AT

12. September 1989 (12.09.89)

Veröffentlicht

Mit internationalem Recherchenbericht.

Vor Ablauf der für Änderungen der Ansprüche zugelassenen Frist. Veröffentlichung wird wiederholt falls Änderungen eintreffen.

ARZNEIMITTEL GESELLSCHAFT M.B.H. [AT/AT]; A-4866 Unterach (AT).

(72) Erfinder; und (75) Erfinder/Anmelder (nur für US): BINDER, Dieter [AT/ AT]; Sieveringerstraße 207, A-1190 Wien (AT). GREI-ER, Gerhard [AT/AT]; Huemerstraße 21/8, A-4020 Linz (AT). ROVENSZKY, Franz [AT/AT]; Lagerhausstraße 5/8, A-2460 Bruck an der Leitha (AT). HILLEBRAND, Friedrich [AT/AT]; Hugo-Wolf-Weg 355, A-4866 Unterach (AT).

(71) Anmelder (für alle Bestimmungsstaaten ausser US): EBEWE

(54) Title: NEW THIENYLOXY-ALKYLAMINE DERIVATES, THEIR PROCESS OF PRODUCTION AND MEDICA-MENTS CONTAINING THESE COMPOUNDS

(54) Bezeichnung: NEUE THIENYLOXY-ALKYLAMIN-DERIVATE, VERFAHREN ZU IHRER HERSTELLUNG UND DIESE VERBINDUNGEN ENTHALTENDE ARZNEIMITTEL

$$R_{\delta} = \begin{array}{c} & & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & & \\ & & \\ & & & \\ & &$$

#### (57) Abstract

Thienyloxy alkylamine derivates have the general formula (I), in which the element -O-CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-N(R<sub>2</sub>,R<sub>3</sub>) can be at position s 4 or 5 of the thiophene ring and in which  $R_1$  is hydrogen, halogen,  $CF_3$ , alkyl or alkoxy,  $R_2$  and  $R_3$  are identical or different and represent alkyl, cycloalkyl, alkenyl or alkinyl having each up to 8 C atoms or R2 and R3 form together with the nitrogen atom that interconnects them a 5 to 7-member saturated ring or a saturated heterocyclic ring which can if necessary contain an oxygen or nitrogen atom as additional heteroatom in the ring, whereas an additional nitrogen atom may be substituted with an alkyl residue having 1 to 3 C atoms, and n is an integer between 1 and 5. These derivates, as well as their acid addition salts, may be used for treating heart dysrhythmia.

#### (57) Zusammenfassung

Thienyloxy-alkylamin-Derivate der allgemeinen Formel (I), wobei -O-CH2-CH2-N(R2,R3) in Position 4 oder 5 des Thiophenring s stehen kann und worin R<sub>1</sub> Wasserstoff, Halogen, CF<sub>3</sub>, Alkyl oder Alkoxy darstellt, R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> gleich oder verschieden sind und jeweils Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl oder Alkinyl mit jeweils bis zu 8 C-Atomen bedeuten oder R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> zusammen mit dem sie verbindenden Stickstoffatom einen 5- bis 7-gliedrigen gesättigten Ring oder einen gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der gegebenenfalls ein Sauerstoff- oder Stickstoffatom als weiteres Heteroatom im Ring enthalten kann, wobei ein zusätzliches Stickstoffatom durch einen Alkylrest mit 1 bis 3 C-Atomen substituiert sein kann, und n eine ganze Zahl 1 bis 5 bedeutet, sowie deren Säureadditionssalze sind zur Behandlung von Herzrhythmusstörungen verwend-

### LEDIGLICH ZUR INFORMATION

Code, die zur Identifizierung von PCT-Vertragsstaaten auf den Kopfbögen der Schriften, die internationale Anmeldungen gemäss dem PCT veröffentlichen.

AT	Österreich	ES	Spanica	ML	Май
AU	Australien	FI	Finnland	MR	Mauritanien
88	Barbados	FR	Frank reich	MW	Mahwi
BE	Belgien	GA	Gabon	NL	Niederlande
BF	Burkina Fasso	GB	Vereinigtes Königreich	NO	Norwegen
BG	Bulgarien	HU	Ungara	RO	Rumānien
BJ	Benin	IT	Italien	<b>SD</b>	Sudan
BR	Brasilien	JР	Japan	SE	Schweden
CA	Kanada	KP	Demokratische Volksrepublik Korea	SN	Senegal
Œ	Zentrale Afrikanische Republik	KR	Republik Korea	SU	Soviet Union
CG	Kongo	u	Lizchtenstein	TD	Toched
CH	Schweiz	LK	Sri Lanko	TG	Togo
CM	Kamerun	교	Luxemburg	us	Vereiniste Staaten von Amerika
DΣ	Deutschland, Bundesrepublik	MC	Monro	-	***************************************
DE	Dözemark	MCG	Modagaskar		

## Neue Thienyloxy-alkylamin-Derivate, Verfahren zu ihrer Herstellung und diese Verbindungen enthaltende Arzneimittel

Die Erfindung betrifft neue therapeutisch wertvolle Thienyloxyalkylamin-Derivate der allgemeinen Formel

wobei  $-\text{O-CH}_2\text{-CH}_2\text{-N}(R_2,R_3)$  in Position 4 oder 5 des Thiophenrings stehen kann und worin

R<sub>1</sub> Wasserstoff, Halogen, CF<sub>3</sub>, Alkyl oder Alkoxy darstellt,

 $R_2$  und  $R_3$  gleich oder verschieden sind und jeweils Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl oder Alkinyl mit jeweils bis zu 8 C-Atomen bedeuten oder  $R_2$  und  $R_3$  zusammen mit dem sie verbindenden Stickstoffatom einen 5 bis 7-gliedrigen gesättigten Ring oder einen gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der gegebenenfalls ein Sauerstoff- oder Stickstoffatom als weiteres Heteroatom im Ring enthalten kann, wobei ein zusätzliches Stickstoffatom durch einen Alkylrest mit 1 bis 3 C-Atomen substituiert sein kann, und

n eine ganze Zahl 1 bis 5 bedeutet,

7.7.

und ihre pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze.

Die neuen Thienyloxy-alkylamin-Derivate weisen eine vorteilhafte antiarrhythmische Wirkung auf und finden insbesondere Einsatz bei Erkrankungen des Herz-Kreislaufsystems.

Eine bevorzugte Klasse von Verbindungen der allgemeinen Formel I ist jene, worin  $R_1=H$  und n=3 bedeuten.

Die Erfindung bezieht sich weiterhin auf ein Verfahren zur Herstellung der neuen Verbindungen der allgemeinen Formel I, welches dadurch gekennzeichnet ist, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel

wobei OH in Position 4 oder 5 des Thiophenringes stehen kann und in der  $R_1$  und n die obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

$$X-CH_2-CH_2-N$$
 $R_3$ 
III,

in der  $R_2$  und  $R_3$  obige Bedeutung haben und X Chlor, Brom oder Jod bedeutet, in Gegenwart von mindestens einem Äquivalent einer starken Base in einem inerten organischen Lösungsmittel umsetzt und die erhaltenen Basen der Formel I gegebenenfalls in die Säureadditionssalze überführt.

Die erfindungsgemäße Umsetzung wird am besten so durchgeführt, daß man eine Verbindung der Formel II in einem inerten organischen Lösungsmittel, wie z.B. Dimethylformamid (DMF), Dimethylsulfoxid (DMSO), oder Diethylcarbonat, löst und mit mindestens einem Äquivalent einer starken Base, vorzugsweise einem Alkalialkoholat oder -hydrid, versetzt und im Falle eines Alkalialkoholats den entstehenden oder als Lösungsmittel des Alkoholats dienenden Alkohol abdestilliert. Die Umsetzungstemperatur liegt dabei zwischen 60 und 120°C. Anschließend erfolgt die Umsetzung mit einer Verbindung der allgemeinen Formel III bei einer Temperatur zwischen 50 und 100°C. Die Reaktionszeit beträgt dann zwischen 30 Minuten und 2 Stunden.

Da die freien Basen der allgemeinen Formel I meist nur schwer kristallisierende und meist nicht unzersetzt destillierbare Öle sind, empfiehlt es sich, die Reinigung über gut kristallisierende Säureadditionsverbindungen, wie z.B. die Hydrochloride, vorzunehmen, die man gut umkristallisieren kann.

Dazu löst man die rohe Base in einem geeigneten Lösungsmittel, z.B. in einem niederen Alkohol oder Ether, gibt eine mindestens äquivalente Menge Protonensäure zu, dampft das Lösungsmittel im Vakuum ab und kristallisiert den Rückstand aus Methanol, Ethanol oder vorzugsweise Aceton, gegebenenfalls unter Zusatz von Ether, um.

PA De CARRO.

Diese Säureadditionssalze können dann in an sich bekannter Weise, z.B. mit Alkalien oder Ionenaustauschern, in die freien Verbindungen übergeführt werden, von denen sich durch Umsetzung mit anorganischen oder organischen Säuren, insbesondere solchen, die zur Bildung von therapeutisch verwendbaren Salzen geeignet sind, weitere Salze gewinnen lassen.

Infolge der engen Beziehungen zwischen den neuen Verbindungen und deren Salzen sind im vorausgegangenen und nachfolgenden sinn- und zweckmäßig gegebenenfalls auch unter den freien Basen die entsprechenden Salze zu verstehen.

Die Verbindungen der allgemeinen Formel II können, ausgehend von den literaturbekannten Substanzen der Formel IV, in der -OCH<sub>3</sub> in Position 4 (S. Gronowitz, Ark. Kemi, 12, 239 (1958) oder 5 (J. Sice, J.Am. Chem.Soc., 75, 3697 (1953) des Thiophenringes stehen kann, und den literaturbekannten Verbindungen der Formel VI (z.B. N.P. Buu-Hoi, N.D. Xuong u. N.V. Bac, J.Chem.Soc.1964,173), in der R<sub>1</sub> und n die obige Bedeutung haben, gemäß dem folgenden Reaktionsschema nach üblichen und dem Fachmann geläufigen chemischen Arbeitsmethoden hergestellt werden:

Die Verbindungen der Formel III sind, soweit sie nicht literaturbekannt oder käuflich sind, auf dem Fachmann bekannter Weise, ausgehend von den literaturbekannten Verbindungen VIII, herstellbar, z.B.

PCT/A

Die Säureadditionssalze der Endverbindungen können in an sich bekannter Weise, beispielsweise durch Zusetzen eines Alkalis oder durch Ionenaustauscher, in die freien Basen übergeführt werden. Andere Salze können daraus durch Umsetzen mit anorganischen oder organischen Säuren, insbesondere solchen, die zur Bildung von therapeutisch verwendbaren und pharmazeutisch annehmbaren Salzen geeignet sind, gebildet werden.

Geeignete Beispiele für derartige pharmazeutisch verträgliche Salze sind neben dem Salz der Salzsäure das der Bromwasserstoffsäure, der Schwefelsäure, der Salpetersäure, der Phosphorsäure, von Sulfonsäuren, der Essigsäure, der Benzoesäure, der Maleinsäure, der Weinsäure, der Zitronensäure und dgl. Es können jedoch auch andere Säuren verwendet werden.

Die neuen Verbindungen der Formel I und ihre pharmazeutisch verwendbaren Salze zeigen hervorragende antiarrhytmische Eigenschaften.

Auf Grund dieser pharmakologischen Eigenschaften können die neuen Verbindungen allein oder in Mischung mit anderen Wirksubstanzen in Form üblicher galenischer Zubereitungen bei Erkrankungen, die durch Herzrhythmusstörungen, wie z.B. Tachykardie, verursacht werden, als Medikament verwendet werden.

Unter den Arten von Tachykardien, die mit den erfindungsgemäßen Verbindungen behandelt werden können, seien supraventrikuläre Tachykardie, ventrikuläre Tachykardie, ventrikuläre Ektopie und "reentry" Tachykardie genannt.

Die Erfindung bezieht sich weiterhin auf Heilmittel, die z.B. in Form pharmazeutischer Präparate Verwendung finden, welche die erfindungsgemäßen Verbindungen der allgemeinen Formel I in Mischung mit einem für die enterale oder
parenterale Applikation geeigneten, pharmazeutischen, organischen oder anorganischen Trägermaterial, beispielsweise Wasser, Gelatine, Gummi arabicum, Milchzucker, Stärke, Magnesiumstearat, Talk, pflanzliche öle, Polyalkylenglykole,
Vaseline oder dergleichen enthalten.

Die pharmazeutischen Präparate können in fester Form z.B. als Tabletten, Filmtabletten, Dragees, Suppositorien, Kapseln, Mikrokapseln oder in flüssiger Form z.B. als Lösungen, Injektionslösungen, Suspensionen oder Emulsionen oder in Zusammensetzungen mit verzögerter Freigabe des Wirkstoffes vorliegen.

Gegebenenfalls sind sie sterilisiert und/oder enthalten Hilfsstoffe, wie Kon-

servierungs-, Stabilisierungs- oder Emulgiermittel, Salze zur Veränderung des osmotischen Druckes oder Puffer.

Insbesondere können pharmazeutische Präparate die erfindungsgemäßen Verbindungen in Kombination mit anderen therapeutisch wertvollen Stoffen enthalten. Mit diesen können die erfindungsgemäßen Verbindungen zusammen mit den oben angegebenen Hilfs- und/oder Trägerstoffen zu Kombinationspräpraraten formuliert werden.

Die neuen Verbindungen können in den erfindungsgemäßen pharmazeutischen Zusammensetzungen in einem Anteil von etwa 20 bis 200 mg/Tablette vorhanden sein, wobei der Rest ein pharmazeutisch annehmbarer Füllstoff ist.

Eine geeignete Dosis zur Verabreichung der neuen Verbindungen beträgt etwa 2 bis 20 mg/kg pro Tag, jedoch kommen je nach dem Zustand des zu behandelnden Patienten auch andere Dosen in Frage. Die neuen Verbindungen können in mehreren Dosen und auf oralem Weg verabreicht werden.

Die neue Verbindung [3-(2.Butyl-benzo[b]furanyl)]-[5-(2-diethylaminoethoxy-2-thienyl)]-methanon, Hydrochlorid als repräsentative Verbindung für die neue Substanzklasse wurde sowohl in vivo als auch in vitro auf ihre antiarrhythmischen Eigenschaften getestet. Am isolierten perfundierten Meerschweinchenherz nach Langendorf zeigt die Substanz einen deutlich antiarrhythmischen Effekt mit einem ausgeprägten natriumantagonistischen Anteil. Die Substanz ist in deutlich niedrigerer Konzentration als das Vergleichs-Antiarrhythmikum Amiodaron wirksam.

Gegenüber den bestehenden Antiarrhythmika der Klasse 1 zeigt sich der Vorteil, daß eine gleichmäßige Verlängerung der Leitzeiten und der Refraktärzeiten des Herzens erfolgt, daher ist auch keine arrhythmogene Potenz vorhanden. Bei dem Modell der Reperfusionsarrhythmie am narkotisierten Hund ist die Verbindung in einer Dosierung von 2 mg pro kg Körpergewicht bei ventrikulären Arrhythmien wirksam und führt diese in einen Sinusrhythmus über. Gegenüber herkömmlichen Antiarrhythmika der Klasse 1C erfolgt keine Beeinflussung der Hämodynamik.

Die folgenden Beispiele erläutern die Erfindung näher, ohne daß diese hierauf beschränkt sein soll.



#### BEISPIEL 1:

## [3-(2-Butyl-benzo[b]furanyl)]-[5-(2-diethylaminoethoxy)-2-thienyl]-methanon, Hydrochlorid

Zu einer Lösung von 7,.1 g (23,7 mmol) (2-Butyl- 3-benzo|b|furanyl)-(5-hydroxy-2-thienyl)-methanon in 140 ml Diethylcarbonat werden 29,5 ml einer 1 molaren methanolischen Natriummethylatlösung zugegeben und anschließend in ein 132°C heißes Ölbad getaucht. Es wird solange MeCh abdestilliert, bis das Reaktionsgemisch eine Temperatur von 110 bis 112°C erreicht. Danach wird abgekühlt und bei einer Temperatur von 35 bis 40°C eine Lösung von 4,1 g (30,2 mmol) 2-Diethylaminoethylchlorid (hergestellt durch Verteilen von 5,8 g 2-Diethylaminoethylchlorid, Hydrochlorid (FLUKA Art. Nr. 31810) zwischen 100 ml ges.Natriumhydrogencarbonatlösung und 40 ml Ether, dreimalige Extraktion der wäßrigen Phase mit je 30 ml Ether, Trocknen und Eindampfen der vereinigten organischen Phasen) in 57 ml Diethylcarbonat zugegeben. Nach beendeter Zugabe wird auf 90 bis 93°C erwärmt. Aus der Suspension fällt ein feiner gelber Niederschlag aus. Nach 50 Minuten wird eingedampft, der schmierig kristalline Rückstand zwischen 350 ml einer ges. Natriumhydrogencarbonatlösung und 200 ml Ether verteilt, gerührt und die Phasen getrennt. Die H<sub>2</sub>O-Phase wird noch dreimal mit Ether ausgeschüttelt und die vereinigten organischen Phasen über Natriumsulfat/Aktivkohle getrocknet und eingedampft. Es werden 9,0 g eines orangen Öles (95 % d.Th.) erhalten.

Das Rohprodukt wird in 120 ml abs. Ether gelöst und unter Kühlung trockenes HCl-Gas eingeleitet. Das zunächst leicht schmierig anfallende Hydrochlorid wird kristallisiert und die hellgelben Kristalle abgesaugt. Die so erhaltenen ca. 10 g Rohprodukt werden in 180 ml abs. Aceton gelöst, filtriert und die Lösung auf 100 ml eingeengt. Es wird abgekühlt und die Kristallisation über Nacht im Tiefkühlschrank vervollständigt.

Die ausgefallenen Kristalle werden abgesaugt und mit kaltem Aceton gewaschen.

Ausbeute: 7,5 g farblose Kristalle (73 % d.Th.)

Fp.: 130 - 132°C

Mikroelementaranalyse: C23H29NO3S (436.02)

C H N
berechnet: 63,36 6,94 3,21
gefunden: 63,22 6,93 3,15

```
\frac{1}{\text{H-NMR:}} \text{ (CDCl}_3): \\ \hline \delta(\text{ppm}): 13-11 \text{ (sehr breit; 1H; HCl); 7,61 - 7,19 (m; 5H; 4 Bz-H u. Th-H}_3); \\ 6,37 \text{ (d; 1H; Th-H}_4); 4,79 \text{ (t; 2H; -OCH}_2); 3,52 \text{ (t; 2H; -NCH}_2); 3,28 \text{ (q; 4H; -N(CH}_2-CH}_3)_2); 2,96 \text{ (t; 2H; Ar-CH}_2); 1,90 - 1,25 \\ \hline \text{ (m; 4H; -CH}_2-CH}_2-); 1,46 \text{ (t; 6H; -N(CH}_2-CH}_3)_2; 0,91 \text{ (t; 3H; -CH}_3). \\ \hline \end{tabular}
```

Das Ausgangsprodukt kann wie folgt hergestellt werden:

### 5-Methoxy-2-thiophencarbonsaurechlorid

15,0 g (94,8 mmol) 5-Methoxy-2-thiophencarbonsaure werden in 100 ml Thionyl-chlorid und 1 ml abs.DMF 30 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das überschüssige Thionylchlorid im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt (ca. 18 g braünliches Öl) wird kurzwegdestilliert.

Ausbeute: 14,6 g gelbliches Öl (87 % d.Th.)

Siedepunkt: 70 - 75°C/0,04 mbar

### (2-Buty1-3-benzo[b]furany1)-(5-methoxy-2-thieny1)-methanon

3,0 g (17,2 mmol) 2-Butyl-benzo[b] furan werden in 30 ml abs.Chloroform gelöst, die Lösung auf 0°C gekühlt und mit 3,6 g (20,4 mmol) 5-Methoxy-2-thiophen-carbonsäurechlorid, gelöst in 5 ml abs. Chloroform, versetzt und anschließend bei einer Temperatur zwischen 0 und 3°C 2,8 ml SnCl<sub>4</sub> zugetropft. Es wird noch 2 Stunden bei 0°C gerührt.Das Reaktionsgemisch wird unter Eiskühlung auf 50 ml 2n HCl geleert, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase mit Ether erschöpfend extrahiert. Die Chloroform- und die Etherphase werden mit jeweils 50 ml 2n NaOH gewaschen, vereinigt, über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Das Rohprodukt wird kurzwegdestilliert.

Ausbeute: 4,4 g hellgelbes Öl (81 % d.Th.)

Siedepunkt: 145 - 148°C/0,03 mbar

### (2-Buty1-3-benzo[b]furany1)-(5-hydroxy-2-thieny1)-methanon

Eine Lösung von 10,0 g (31,8 mmol) (2-Butyl-3-benzo[b]furanyl)(5-methoxy-2-thienyl)-methanon in 100 ml abs. Chloroform wird auf 15°C gekühlt und bei einer Temperatur zwischen 15 und 20°C mit 10 ml (106 mmol) Bortribromid versetzt. Anschließend wird das Reaktionsgemisch unter Rückfluß erhitzt.

Nach 1,5 Stunden wird auf 300 ml 2n HCl geleert, 10 Minuten heftig gerührt, die Phasen getrennt und die wäßrige noch 2 mal mit Methylenchlorid extrahiert. Die vereinigten organischen Phasen werden 5 mal mit je 120 ml ges.Natriumhydrogencarbonatlösung ausgeschüttelt. Die vereinigten wäßrigen Phasen werden mit conc. HCl angesäuert und mit Methylenchlorid extrahiert. Die

vereinigten organischen Phasen werden über Natriumsulfat/Aktivkohle getrocknet, filtriert und eingedampft. Das Rohprodukt wird direkt in die nächste Stufe eingesetzt.

Ausbeute: 7,6 g zähes Öl (80 % d.Th.)

Mikroelementaranalyse: C17H16O3S (300,21)

C F

berechnet: 67,98 5,37 gefunden: 68,04 5.42

H-NMR: (In CDCl3 liegt die Verbindung in 3 tautomeren Formen a, b und c vor)

a: f(ppm): 7,60 - 7,15 (m; 4H; Bz-H); 7,42 (d; 1H; Th-H<sub>3</sub>); 6,18 (d; 1H; Th-H<sub>4</sub>); 2,85 (t; 2H; Ar-CH<sub>2</sub>); 1,98-1,10 (m; 4H; -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 0,90 (t; 3H; -CH<sub>3</sub>).

b:  $\delta$ (ppm): 7,60 - 7,15 (m; 4H; Bz-H); 6,66 (dd; 1H; Th-H<sub>3</sub>); 3,76 (d; 2H; Th-H<sub>4</sub>); 2,85 (t; 2H; Ar-CH<sub>2</sub>) 1,98-1,10 (m; 4H; -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 0,90 (t; 3H; -CH3)

c: f-(ppm): 7,70 (dd; 1H; Th-H<sub>4</sub>) 7,60 - 7,15 (m; 4H; Bz-H); 6,45 (dd; 1H; Th-H<sub>3</sub>); 5,88 (dd; 1H; Th-H<sub>2</sub>); 2,85 (t; 2H; Ar-CH<sub>2</sub>); 1,98 - 1,10 (m; 4H; -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 0,90 (t; 3H; -CH<sub>3</sub>).

#### BEISPIEL 2:

## [3-(2-Butyl-benzo[b]furanyl)]-[5-(2-(1-pyrrolidinyl)-ethoxy)-2-thienyl]-methanon, Hydrochlorid

6,00 g (20,0 mmol) [3-(2-Butyl-benzo[b]furanyl)]-(5-hydroxy-2-thienyl)-methanon werden in 120 ml Diethylcarbonat gelöst und mit 4,60 ml 5,6 M Natrium-methylatlösung versetzt. Anschließend wird in ein 135°C heißes Ölbad eingesenkt und unter Stickstoffstrom Methanol abdestilliert, bis der Siedepunkt des Reaktionsgemisches bei 115°C liegt. Danach wird abgekühlt und bei einer Temperatur von 35 bis 40°C wird eine Lösung von 3,50 g (26,3 mmol) 1-(2-Chlorethyl)-pyrrolidin (freigesetzt aus 4,50 g Hydrochlorid, FLUKA Art. Nr. 23065) in 60 ml Diethylcarbonat zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird auf 90 - 95°C erwärmt. Nach einer Stunde wird eingedampft, der schmierig-kristalline Rück-

stand zwischen 300 ml gesättigter Natriumhydrogencarbonatlösung und 200 ml Ether verteilt, verührt und die Phasen getrennt. Die Wasserphase wird noch dreimal mit insgesamt 300 ml Ether ausgeschüttelt und die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft. Es werden 6,73 g eines braunen Öles erhalten.

Dieses Produkt wird in 50 ml 4n Salzsäure suspendiert und 10 Minuten unter Rückfluß erhitzt. Danach wird mit 4n Natronlauge neutralisiert und fünfmal mit insgesamt 500 ml Ether extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden über Natriumsulfat getrocknet, filtriert und eingedampft.

Das Rohprodukt wird in 100ml abs. Ether aufgenommen und unter Kühlung trockener Chlorwasserstoff eingeleitet. Das kristallin ausfallende Produkt wird abgesaugt und aus Ethylacetat umkristallisiert.

Ausbeute: 7,00 g farblose Kristalle (80,7% d.Th.)

Fp:

137 - 139°C (Ethylacetat)

Mikroelementaranalyse: C23H28NC103S (434,00)

C H N

berechnet: 63,65 6,50 3,23

gefunden: 63,42 6,54 3,17

H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>)

 $\delta$  (ppm). 7,56 - 7,19 (m, 5H, Bz-H und Th-H<sub>3</sub>); 6,37 (d, 1H, Th-H<sub>4</sub>); 4,75 (t, 2H, -O-CH<sub>2</sub>-); 3,80 - 3,50 (m, 6H, -CH<sub>2</sub>-N(-CH<sub>2</sub>)<sub>2</sub>); 2,96 (t, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-); 2,10 (m, 4H, Pyr: -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 1,90 - 1,30 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-CH<sub>3</sub>); 0,91 (t, 3H, -CH<sub>3</sub>).

#### BEISPIEL 3:

## [3-(2-Butyl-benzo [b] furanyl)] - [4-(2-diethylaminoethoxy)-2-thienyl] -methanon, Hydrochlorid

3,50 g (11,7 mmol) [3-(2-Butyl-benzo[b]furanyl)]-(4-hydroxy-2-thienyl)-methanon werden in 70 ml Diethylcarbonat gelöst und mit 2,70 ml einer 30%igen Natriummethylatlösung versetzt. Anschließend wird in ein 135°C heißes Ölbad eingesenkt und Methanol im Stickstoffstrom abdestilliert, bis nach 3 Stunden der Siedepunkt des Reaktionsgemisches bei 120°C liegt. Danach wird abgekühlt und bei einer Temperatur von 35 bis 40°C wird eine Lösung von 1,74 g (12,8 mmol) 2-Diethylaminoethylchlorid (freigesetzt aus 2,20 g Hydrochlorid, FIUKA Art. Nr. 31810) in 20 ml Diethylcarbonat zugetropft. Nach beendeter Zugabe wird auf 90 bis 95°C erwärmt und über Nacht gerührt. Das Lösungsmittel wird abdestilliert, der Rückstand zwischen 100 ml gesättigter Natriumhydrogencarbo-

natlösung und 100 ml Ether verteilt, gerührt und die Phasen getrennt. Die wäßrige Phase wird noch dreimal mit insgesamt 200 ml Ether extrahiert und die vereinten organischen Phasen über Natriumsulfat getrocknet und eingedampft.

Der Rückstand (3,20g braunes Öl) wird säulenchromatographisch gereinigt (100 g Kieselgel, Eluens: Ethylacetat). Es werden 1,95 g gelbes Öl erhalten.

Diese wird in 50 ml abs.Ether aufgenommen und Chlorwasserstoff bis zur Sättigung eingeleitet. Das zumächst schmierig anfallende Hydrochlorid wird durch Reiben zur Kristallisation gebracht und die hellgelben Kristalle abgesaugt. Das so erhaltene Rohprodukt wird aus 20 ml Ethylacetat umkristallisiert.

Ausbeute: 1,52 g hellgelbe, hygroskopische Kristalle (29,9 % d.Th.)

Fp: 70 - 71°C (Ethylacetat)

Mikroelementaranalyse: C23H30NC103S.1,1 H20 (455,83)

C H N berechnet: 60,60 7,12 3,07

gefunden: 60,45 6,80 3,14

H-NMR: (CDCl<sub>3</sub>)

 $O(\text{ppm}): 7,47 - 6,92 \text{ (m, 5H, Bz-H und Th-H}_3); 6,96 \text{ (d, 1H, Th-H}_5); 4,95 \text{ (t, 2H, -O-CH}_2-); 3,52 - 3,00 \text{ (m, 6H, -CH}_2-N(-CH}_2); 3,00 - 2,52 \text{ (m, 5H, Ar-CH}_2- +HCl + H}_20); 1,94 - 1,42 \text{ (m, 4H, -CH}_2-CH}_2); 1,42 \text{ (t, 6H, -N-CH}_2-CH}_3); 0,91 \text{ (t, 3H, -CH}_3).$ 

Das Ausgangsprodukt kann wie folgt hergestellt werden:

### 4-Methoxy-2-thiophencarbonsaurechlorid:

24,0 g (152 mmol) 4-Methoxy-2-thiophencarbonsäure werden in 250 ml Thionyl-chlorid suspendiert und zwei Stunden unter Rückfluß erhitzt. Anschließend wird das überschüssige Thionylchlorid im Vakuum abdestilliert. Das Rohprodukt wird kurzwegdestilliert und kristallisiert in der Vorlage aus.

Ausbeute: 20,0 g hellgelbe Kristalle (74,6 % d.Th.)

Fp: 40°C

Siedepunkt: 122 - 124°C/15 mbar

## [3-(2-Butyl-benzo[b]furanyl)]-(4-methoxy-2-thienyl)-methanon

15,0 g (87,1 mmol) 2-Butyl-benzo[b] furan werden in 75 ml abs.Chloroform gelöst und bei Raumtemperatur mit 18,6 g (0,11 mol) 4-Methoxy-2-thiophencarbonsaure-chlorid in 20 ml abs. Chloroform versetzt. Bei Raumtemperatur werden 31,8 g

(0,12 mol) Zinn(IV)chlorid innerhalb von 10 min zugetropft. Nach zwei Stunden Rühren bei 25°C wird das Reaktionsgemisch auf ein Gemisch von 150 ml Eis, 15,0 ml conc. Salzsäure und 50,0 ml Wasser gegossen.

Die wäßrige Phase wird dreimal mit insgesamt 300ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden mit 100 ml ges.Natriumhydrogencarbonatlösung gewaschen, getrocknet und eingedampft. Es werden 29,4 g braunes Öl erhalten, das säulenchromatographisch gereinigt wird (400g Kieselgel, Eluens: Petrolether:Benzol = 3:1). Die gesammelten Reinfraktionen werden kurzwegdestilliert.

Ausbeute: 9,12g goldgelbes, zähes Öl (33,3% d.Th.)

Siedepunkt: 140 - 150°C/0,007 mbar

Mikroelementaranalyse: C18H18O3S (314,41)

C H

berechnet: 68,76 5,77

gefunden: 68,81 5,74

<sup>1</sup>H-NMR: (CDC1<sub>3)</sub>

 $\delta$  (ppm): 7,53 - 7,18 (m, 5H, Bz-H und Th-H<sub>3</sub>); 6,77 (d, 1H, Th-H<sub>5</sub>); 3,80 (s, 3H, -OCH<sub>3</sub>); 2,79 (t, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-); 1,97 - 1,15 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>-); 0,90 (t, 3H, -CH<sub>3</sub>).

### [3-(2-Butyl-benzo[b]furanyl)]-(4-hydroxy-2-thienyl)-methanon

8,54g (27,0 mmol) [3-(2-Butyl-benzo[b] furanyl)]-(4-methoxy-2-thienyl)-methanon werden in 100 ml abs. Chloroform gelöst und auf -10°C gekühlt. Bei einer Temperatur zwischen -10 und -5°C werden 22,5 g Bortribromid über 10 min zugetropft und danach das Reaktionsgemisch bei 0°C 30 min gerührt.

Danach wird auf eine Mischung von 100ml Methylenchlorid, 50g Eis und 25ml conc. Salzsäure gegossen, gerührt, die Phasen getrennt und die wäßrige Phase dreimal mit insgesamt 200ml Methylenchlorid extrahiert. Die vereinten organischen Phasen werden einmal mit 50ml 2n Salzsäure gewaschen, über Natriumsulfat getrocknet, mit Aktivkohle gerührt filtriert und eingedampft.

Ausbeute:

6,32g schwarzes, zähes Öl (77,9% d.Th.)

Mikroelementaranalyse: C17H16O3S (300,38)

C I

berechnet: 67,98 5,37

gefunden: 67,73 5,41

T WAR

H-NMR: (CDC13)

f(ppm): 7,61 - 7,15 (m, 5H, Bz-H und Th-H<sub>3</sub>); 7,50 - 7,30 (s breit, 1H, -OH); 6,77 (d, 1H, Th-H<sub>5</sub>); 2,93 (t, 2H, Ar-CH<sub>2</sub>-); 1,95 - 1,11 (m, 4H, -CH<sub>2</sub>-CH<sub>2</sub>); 0,88 (t, 3H, -CH<sub>3</sub>).



### PATENTANSPRÜCHE:

1. Thienyloxy-alkylamin-Derivate der allgemeinen Formel:

wobei -O-CH2-CH2-N(R2,R3) in Position 4 oder 5 des Thiophenringes stehen kann und worin

 $R_1$  Wasserstoff, Halogen,  $CF_3$ , Alkyl oder Alkoxy darstellt,

R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> gleich oder verschieden sind und jeweils Alkyl, Cycloalkyl, Alkenyl oder Alkinyl mit jeweils bis zu 8 C-Atomen bedeuten oder R<sub>2</sub> und R<sub>3</sub> zusammen mit dem sie verbindenden Stickstoffatom einen 5 bis 7-gliedrigen gesättigten Ring oder einen gesättigten heterocyclischen Ring bilden, der gegebenenfalls ein Sauerstoff- oder Stickstoffatom als weiteres Heteroatom im Ring enthalten kann, wobei ein zusätzliches Stickstoffatom durch einen Alkylrest mit 1 bis 3 C-Atomen substituiert sein kann, und

n eine ganze Zahl 1 bis 5 bedeutet, und ihre pharmazeutisch verträglichen Säureadditionssalze.

- 2. Verbindungen der in Anspruch 1 definierten allgemeinen Formel I, worin  $R_1$  Wasserstoff und n=3 bedeuten.
- 3. [3(2-Butyl-benzo[b]furanyl)]-[5-(2-diethylaminoethoxy)-2-thienyl]-methanon.
- 4. [3-(2-Butyl-benzo[b] furaryl)]-[5-(2-(1-pyrrolidinyl)-ethoxy)-2-thienyl]-methanon.
- 5. [3-(2-Butyl-benzo[b]furanyl)]-[4-(2-diethylaminoethoxy)-2-thienyl]-methanon.
- 6. [3-(2-Butyl-benzo[b] furanyl)]-[5-(2-diethylaminoethoxy)-2-thienyl]-methanon, Hydrochlorid.
- 7. [3-(2-Butyl-benzo[b]furanyl)]-[5-(2-(1-pyrrolidinyl)-ethoxy)-2-thienyl]-methanon, Hydrochlorid.
- 8. [3-(2-Butyl-benzo[b]furanyl)]-[4-(2-diethylaminoethoxy)-2-thienyl]-methanon, Hydrochlorid.

9. Verfahren zur Herstellung von Thienyloxyalkylamino-Derivaten der in Anspruch 1 definierten allgemeinen Formel I und ihren Säureadditionssalzen, dadurch gekennzeichnet, daß man eine Verbindung der allgemeinen Formel

wobei OH in Position 4 oder 5 des Thiophenringes stehen kann und in der  ${\bf R}_1$  und n die obige Bedeutung haben, mit einer Verbindung der allgemeinen Formel

in der  $R_2$  und  $R_3$  obige Bedeutung haben und X Chlor, Brom oder Jod bedeutet, in Gegenwart von mindestens einem Äquivalent einer starken Base in einem inerten organischen Lösungsmittel umsetzt und die erhaltenen Basen erwünschtenfalls in ein pharmazeutisch verträgliches Salz überführt.

- 10. Pharmazeutische Präparate, enthaltend Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 oder ein Salz davon in Kombination mit üblichen galenischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.
- 11. Pharmazeutische Präparate, enthaltend Verbindungen der allgemeinen Formel I nach Anspruch 1 oder ein Salz davon in Kombination mit anderen therapeutisch wertvollen Wirkstoffen sowie üblichen galenischen Hilfs- und/oder Trägerstoffen.
- 12. Verbindungen nach Anspruch 1 zur Verwendung als Wirkstoffe für Arzneimittel zur Behandlung von Krankheiten des Herz-Kreislaufsystems.
- 13. Verbindungen nach Anspruch 1 zur Verwendung als Wirkstoffe für Antiarrhythmika.





### INTERNATIONAL SEARCH REPORT

							olication No PC1/	AT 89/00084	
I. CLASS	SIFICATIO	OF SUBJEC	T MATTER (	f several class	fication s	ymbols ap	ply, indicate all) 6		
		onal Patent Cla	ssification (IPC)	or to both Nat	ional Cla	sification a	and IPC		
Int.	c1. <sup>5</sup> C	07 D 409	/06; A 61	K 31/38					
II. FIELD	S SEAR F	IED			-4-41 6	bad 7			
And the second second	Minimum Documentation Searched 7								
Classificati	on System	· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·			Classific	ation Symb	018		
Tnt (	Int. Cl. 5 C 07 D 409/00; C 07 D 333/00; A 61 K 31/00								
	-		ocumentation S	searched other	than Mini	mum Docu			
		10 (	ue Extent mat a	acii Document					
	·								
	UMENTS C	ONSIDERED	TO BE RELEY	VANT 1	rossista	of the relev	ent cassages 12	Relevant to Claim No. 13	
Category *							vant passages 12	1,9-13	
A	EP, A,	0266336	(BINDER,	DIETER)	4 Ma	Таяя	see claims	1,3-13	
A	FR, A,		(ROUSSEL	-UCLAF)	18 De	cember	1987 see	1,9-13	
								1	
	1							-	
							•		
* Special categories of cited documents: 10									
"E" ea	riier docume	be of particular ent but publishe		e international	"X"	invention document	of particular relevan	nce; the claimed invention	
filing date "I" document which may throw doubts on priority claim(s) or						cannot be involve an	inventive step	Campi Da Comadorda to	
which is cited to establish the publication date of another "y" citation or other special reason (as specified)								nce; the claimed invention an inventive step when the	
"O" document referring to an oral disclosure, use, exhibition or								or more other such docu- obvious to a person skilled	
other means "P" document published prior to the international filing date but later than the priority date claimed					" <b>&amp;</b> "	in the art.	member of the same		
IV. CER	TIFICATIO	N							
			International S	learch	Date	of Mailing	of this international S	Search Report	
12 D	ecember	1989 (1	2.12.89)		· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·		y 1990 (18.0	01.90)	
Internation	onal Searchi	ng Authority			Sign	iture of Au	thorized Officer		
EUROPEAN PATENT OFFICE									

Form PCT/ISA/210 (second sheet) (January 1985)

## ANNEX TO THE INTERNATIONAL SEARCH REPORT ON INTERNATIONAL PATENT APPLICATION NO.

PCT/AT 89/00084 SA 31391

This annex lists the patent family members relating to the patent documents cited in the above-mentioned international search report. The members are as contained in the European Patent Office EDP file on The European Patent Office is in no way liable for these particulars which are merely given for the purpose of information.

F

đ.

Patent document cited in search report	Publication date	Pate me	nt famil <del>y</del> mber(s)	Publication date
EP-A-0266336	04-05-88	JP-A- US-A-	63112577 4814330	17-05-88 21-03-89
FR-A-2600065	18-12-87	None		
e details ahout this annex : see				
a dataile about at i	Official laws of the		<del></del>	

nternationales Aktenzelehen

PCT/AT 89/00084

I. KLASSIFIKATION DES	ANMELDUNGSGEGENSTANDS (but m.	ehreren Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben)	4
Nach der Internationalen P	atentklassifikation (IPC) oder nach der natio	inferen Klassifikationssymbolen sind alle anzugeben	)
Int.K1. 5	C07D409/06; A61K31	/38	
II. RECHERCHIERTE SAC	HIGERIETE		
	Recherchie	erter Mindestprüfstoff 7	
Klassifikationssytem		KJassifikationssymbole	ني يعيني فيدوم الحرار المدا فالسحاب والمتحدد الدارد (201)
			· · · · · · · · · · · · · · · · · · ·
Int.K1. 5	C07D409/00 ; C07D33	3/00 ; A61K31/00	
	Recherchierte nicht zum Mindestprüfs unter die recherc	toff gehörende Veröffentlichungen, soweit diese hierten Sachgehiete fallen <sup>8</sup>	
III. EINSCHLAGIGE VERO			
Acative Canoni	der Veröffentlichung 11 , soweit erforderlich	h unter Angabe der maßgeblichen Teile 12	Retr. Anspruch Nr. 13
A EP,A, siehe	0266336 (BINDER, DIETER Ansprüche	l) 04 Mai 1988	1, 9-13
A FR,A, siehe	2600065 (ROUSSEL-UCLAF) Ansprüche	18 Dezember 1987	1, 9-13
"A" Verüffentlichung, die definiert, aber nicht als  "E" älteres Dokument, das  tionalen Anmeldedatum  "L" Veröffentlichung, die ge  zweifelbaft erscheinen z  fentlichungsdatum einer  nannten Veröffentlichun  anderen besonderen Grt.  "O" Veröffentlichung, die si  eine Benutzung, eine A-  bezieht "P" Veröffentlichung, die so	angegebenen Veröffentlichungen 10: en aligemeinen Stand der Technik besonders bedentsam anzuschen ist jedoch erst am oder nach dem internativeröffentlicht worden ist veröffentlicht worden ist veröffentlicht worden ist veröffentlicht worden ist veröffentler im Recherchenbericht gogs belegt werden soll oder die aus einem ind angegehen ist (wie ausgefuhrt) ch auf eine mündliche Offenbarung, usstellung oder andere Maßnahmen r dem internationalen Anmeldedannspruchten Prioritätsdatum verüffent-	"T" Spätere Veröffentlichung, die nach dem im meldedatum oder dem Prioritätsdatum vert ist und mit der Anmeldung nicht kollidiert Verständnis des der Erfindung zugrundelie oder der ihr zugrundeliegenden Theorie an "X" Veröffentlichung von besonderer Bedeutum te Erfindung kann nicht als neu oder auf e keit beruhend betrachtet werden "Y" Veröffentlichung von besonderer Bedeutum te Erfindung kann nicht als auf erfinderise ruhend betrachtet werden, wenn die Veröffentlichung en deren Veröffentlicht gorle in Verbindung gebracht wird und dies einen Fachmann naheliegend ist "&" Veröffentlichung, die Mitglied derselben P:	iffentlicht warden, , sondern nur zum genden Prinzips gegeben ist g; die beanspruch- rfinderischer Tätig- g: die beanspruch- her Tätigkeit he- entlichung mit ungen dieser Kato- ie Verbindung für
)atum des Abschlusses der inter	nationalen Recherche		
	EMBER 1989	Absendedatum des internationalen Recherch	8 JAN 22
nternationale Recherchenhehörde FUROPA	USCHES PATENTANT	Unterschrift des bevollmachtigten Redienster	
which there are a read and a read a read and a read a read and a read a read and a read a read and a read and a read and a read and a read a read and a read a read and a read a read a read a read and a read a read and a read a rea		· T.\	K. WILLIS

# ANHANG ZUM INTERNATIONALEN RECHERCHENBERICHT ÜBER DIE INTERNATIONALE PATENTANMELDUNG NR.

PCT/AT 89/00084 SA 31391

In diesem Anhang sind die Mitglieder der Patentfamilien der im obengenannten internationalen Recherchenhericht angeführten Patentdokumente angegeben.
Die Angaben über die Familienmitglieder entsprechen dem Stand der Datei des Europäischen Patentamts am Diese Angaben dienen nur zur Unterrichtung und erfolgen ohne Gewähr.

09/01/90

Ŧ

ŝ

Im Recherchenbericht angeführtes Patentdokument	Datum der Veröffentlichung	Mitgli Pate	Datum der Veröffentlichung	
EP-A-0266336	04-05-88	JP-A- US-A-	63112577 4814330	17 <b>-</b> 05-88 21 <b>-</b> 03-89
FR-A-2600065	18-12-87	Keine		
				**********
			•	
				!
				:
				•
	•			
				•
		·		

Für nähere Einzelheiten zu diesem Anhang : siehe Amtshlatt des Europäischen l'atentamts, Nr.12/82

					•
					•
					•
والهوادي والمستدار والمشاطر والمتهاجي المتاك المتهاد والمتاك و	نيوار پريود دي اورو د د د مي ميد خموده د	والمنطقة والمنطقة والمراجع والمنطقين والمراجع والمحادث والمعاور والمنطقة والمراجع والمنطقة والمراجع والمراجع والمنطقة وا		en i kurali in in kumbang panggapan papa sepagapan dalam	There is a some summer or a graph and a law or
			•		
				-	
-					
				•	